

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-188320

(43)Date of publication of application : 25.09.1985

(51)Int.Cl.

A61K 31/545  
A61K 31/70

(21)Application number : 59-043002

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 08.03.1984

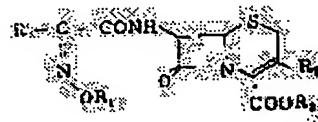
(72)Inventor : NISHIKIDO JOJI  
SUZUKI NOBUYUKI

## (54) CEPHALOSPORIN COMPOSITION

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** The titled composition that contains sucrose fatty acid ester for oral purpose, thus having powerful antibiotic action and a wide range of antibiotic spectra.

**CONSTITUTION:** A cephalosporin compound such as cephalozin, cephalirin or cephamaridine of the formula (R is a 5W6-membered heterocyclic ring containing S, N and so on; R<sub>1</sub> is 1W6C straight or 3W6C branched alkyl; R<sub>2</sub> is H, Cl, methyl, methoxy; R<sub>3</sub> is H, salt or protecting group for carboxyl) is combined with a sucrose fatty ester, preferably of 10 or more HLB at a weight ratio of 0.01W50, preferably 0.1W5 and they are suspended in water or a phosphate buffer solution to give the objective composition for oral purpose. It can be administered in the form of suspension or can be converted into granules, capsules or tablets. It shows improved absorption acceleration in any preparation forms.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭60-188320

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>A 61 K 31/545  
31/70

識別記号

庁内整理番号

6664-4C  
6664-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)9月25日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 セファロスポリン組成物

⑯ 特 願 昭59-43002

⑰ 出 願 昭59(1984)3月8日

⑱ 発 明 者 錦 戸 條 二

富士市駿島2番地の1 旭化成工業株式会社内

⑲ 発 明 者 鈴 木 伸 幸

延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内

⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社

大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

㉑ 代 理 人 弁理士 清 水 猛

## 明 細 書

## 1 発明の名称

セファロスポリン組成物

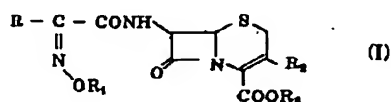
## 2 特許請求の範囲

(1) ショ糖脂肪酸エステルを含有してなる経口用セファロスポリン組成物。

(2) ショ糖脂肪酸エステルがHLB10以上のものである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(3) セファロスポリンが下記式(I)によつて示されるものである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

式(I)



(RはS、NおよびOから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基であるか、または複素環基に保護されてもよいアミノ基を置換基として有する複素環基を表わす、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>の分岐アル

キル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>のシクロアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは1~4個のN、S、O

を含む3~6員の複素環基および

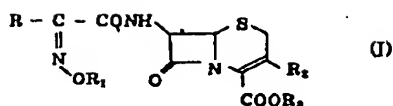
$$\begin{array}{c}
 \text{R}_a \\
 | \\
 -\text{CH}-\text{COOH} \\
 | \\
 \text{R}_b
 \end{array}$$

(R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>は同じか、もしくは異なつた水素原子あるいはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基を表わす)、R<sub>2</sub>は-H、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>SHet (Hetは窒素、酸素、硫黄の中から選ばれる1~4個の異項原子を含む5または6員の複素環および置換された複素環を表わす)、R<sub>3</sub>は水素もしくは生理学的に許容される塩あるいはカルボキシル基の保護基を表わす。]

## 3 発明の詳細な説明

本発明は、ショ糖脂肪酸エステルを含有してなる経口用セファロスポリン組成物に関し、さらに詳しくは、ショ糖脂肪酸エステルのHLBが10以上のものであり、さらにセファロスポリンが下記式(I)で示される経口用セファロスポリン組成物に関する。

式(I)



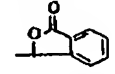
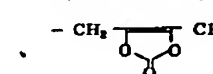
(RはS、NおよびOから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基であるか、または複素環基に保護されてもよいアミノ基を置換基として有する複素環基を表わし、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>の直鎖アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>の分岐アルキル基、C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>のシクロアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは1~4個のN、S、Oを含む3

~6員の複素環基および  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -CH-COOH \\ | \\ R_b \end{array}$  (R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>は同じか、もしくは異なつた水素原子あるいはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基を表わす)、R<sub>2</sub>は-H、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>SHet (Hetは塩素、酸素、硫黄の中から選ばれる1~4個の異項原子を含む5または6員の複素環および置換された複素環を表わす)、R<sub>3</sub>は水素もしくは生化学的に許容される塩あるいは

- 3 -

ル、セフォチアム、セフォラニド、セフテゾール、セフォキシチン、ラタモキシセフ、セフメタゾール、セフォタタン、セフピラミド、セフアログリシン、セフアレキシン、セフアドロキシル、セフロキサジン、セフラジン、セフクロール等が挙げられる。

上記化合物の中でアミノ基あるいはカルボン酸を有するものは、生体内で除去できる保護基が結合した誘導体も含まれる。例えば、カルボン酸の保護基としては、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)

OCOCH<sub>3</sub>、、等が挙げら

れる。アミノ基の保護基としては、エナミン基、例えば、 $\begin{array}{c} -C=CH-C=O \\ | \quad | \\ CH_3 \quad OCH_2CH_3 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} -C=C-C=O \\ | \quad | \\ CH_3 \quad CH_2OCH_3 \end{array}$ 、

$\begin{array}{c} -C=CH-C=O \\ | \quad | \\ CH_3 \quad OCH_3 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} -C=CH-C=O \\ | \quad | \\ CH_2CH_3 \quad OCH_2CH_3 \end{array}$ 等が挙げられる。

前記一般式(I)において、具体的にRとして、

- 5 -

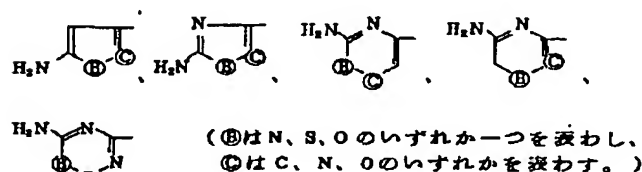
はカルボキシル基の保護基を表わす。]

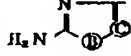
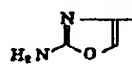
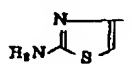
セファロsporin系抗生物質は、抗生物質の中でも、安全性、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れ、最も使用頻度の高い抗生物質である。しかしながら、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れた薬剤は、ほとんどが注射剤であり、経口剤では、セフアレキシンおよびその類似化合物が市販されているが、注射剤に比較し、抗菌力が劣っている。

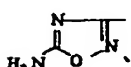
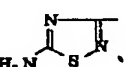
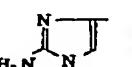
したがって、本発明は、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れたセファロsporin系抗生物質に、シヨ糖脂肪酸エステルを配合することにより、経口吸収性が改善される新しい組成剤を見出したものである。この新しい組成剤は、強い抗菌力と広範囲抗菌スペクトラムを有するセファロsporin抗生物質の経口吸収を改善したものであり、本発明の意義は大きい。

本発明に用いられる既存のセファロsporin化合物としては、セファゾリン、セファピリン、セファロリジン、セフスロジン、セファロチン、セファマンドール、セファトリジン、セファセトリ

- 4 -



である。これらのうち好ましくは  であり、その1例を示すと、、、

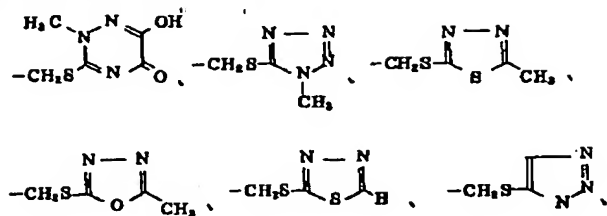
、、等が挙げられる。

次に、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>の直鎖アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>の分岐アルキル基、C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>のシクロアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは1~4個のN、S、Oを含む3~6員の複素環基および  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -CH-COOH \\ | \\ R_b \end{array}$  (R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>は同じか、もしくは異なつた水素原子あるいはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基)を表わす。

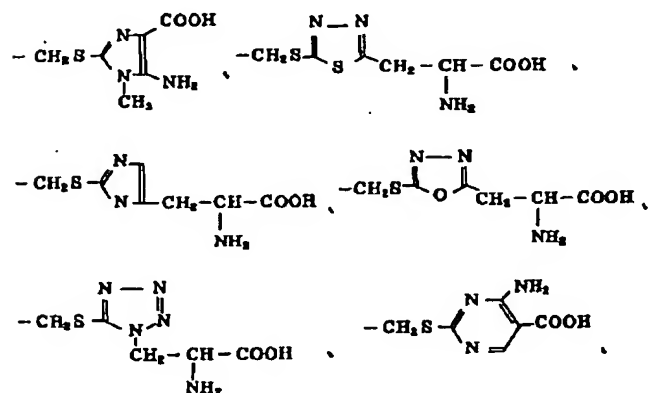
次に、R<sub>3</sub>としては、通常用いられる3位置換基

- 6 -

等が挙げられるが、例えば、

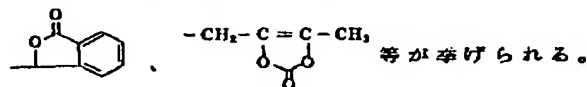


Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$  等であるが、さらに好ましくは

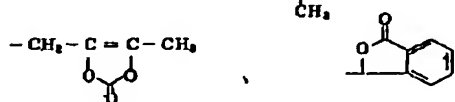


- 7 -

$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$ 、



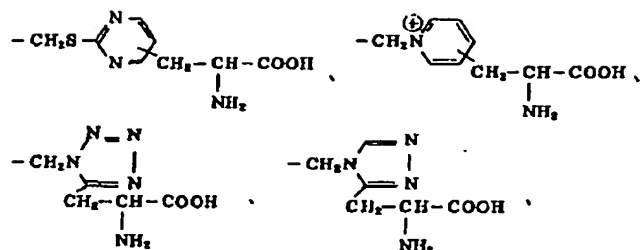
次に、 $R_2$ は水素もしくは生理学的に許容される塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩の無機塩、あるいはリジン、アルギニン等の有機塩等が挙げられる。さらには、カルボキシル基の保護基として、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$ 、



等が挙げられる。

本発明に使用されるシヨ糖脂肪酸エステルは、脂肪酸の炭素数が8個から25個のものが好ましく用いられ、天然に得られるもの、合成によつて得られるものでもよいが、好適には天然に得られ

- 9 -



さらに $R_2$ の中に含まれるアミノ基、カルボキシル基は、化学的に、もしくは生体内で分解しうる保護基が結合していてもよい。例えば、アミノ基の保護基としては、炭素数1~20個を有する直鎖、もしくは分岐の飽和、不飽和のアルキル基、さらには炭素数1~20個を有する直鎖もしくは分岐の飽和、不飽和のアシル基、さらにはエナミン基等が挙げられる。次にカルボキシル基の保護基としては、炭素数1~20個を有する直鎖、もしくは分岐の飽和、不飽和のアルキル基のエステル誘導体であり、さらには下配式等で示される生体内で除去できる保護基が含まれる。例えば、

- 8 -

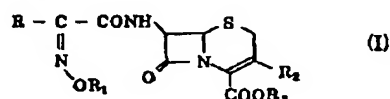
るものが使用される。該脂肪酸としては、直鎖状、分岐状のものがあるが、好ましくは直鎖状のものが使用される。好ましく用いられる脂肪酸としては、カブロン酸、カプリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、オレイン酸等である。シヨ糖には1級アルコールが3個存在し、脂肪酸が1個(モノエステル型)、2個(ジエステル型)、3個(トリエステル型)結合したものが存在するが、モノエステル、ジエステル、トリエステルの混合物であつてもよく、また、上記脂肪酸の2~3種の混合エステルでもよい。本発明においては、モノエステル型の比率の高いほど経口吸収促進性が高く、HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) が10以上のものが、本発明セフアロスポリン誘導体において顕著な効果認められる。

本発明技術に関連する特許として、PCT WO 85/02230があり、その中で、経口用ベニジリンであるアモキシシリンにシヨ糖脂肪酸エステルとポリエチレングリコールを加えた調剤を経口投

- 10 -

与すると、小腸吸収促進効果が認められることが記載されている。

本発明の比較例によると、アモキシシリンにシヨ糖脂肪酸エステル単独を添加したものを経口投与すると、HLBが高くなるにつれて(HLB 7~19)、吸収阻害効果が現われており、HLBが低くなつても顕著な促進効果は認められない。ところが、セファロsporin誘導体では化合物に程度の差はあれ、HLBが高くなるほど吸収促進効果が現われ、特に式(I)で示される化合物について、その傾向が強い。



(R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>は前述の意味を換わす。)

シヨ糖脂肪酸エステルはセファロsporin系抗生物質に対して、重量比で0.01~50の範囲で用いることができ、好ましくは0.1から5である。

本発明組成物は、セファロsporin系抗生物質とシヨ糖脂肪酸エステルを水あるいはリン酸バッ

- 11 -

トグラフイーにより定量を行なつた。バイオアッセイ法においては、試験菌はB. Subtilis ATCC 6635もしくはE. Coli NIHJ JC-2を用いて測定を行ない、高速液体クロマトグラフイーにおいては、マイクロボンドパック C<sub>18</sub>を分析用カラムとして用いた。本発明で使用するシヨ糖脂肪酸エステルは、稗社および第一工業製薬社製のものを用いた。

#### 実施例1

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4-アミノ-5-カルボキシ-N-メチルイミダゾール-2-イルチオメチル]-8-セフェム-4-カルボン酸(以下、化合物④という)20mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(HLB 16)10mg/kgに相当する量(パルミチン酸95%、ステアリン酸5%、モノエステル80%、ジ・トリエステル20%)をリン酸バッファ溶液に混合したものを、ビーグル犬(10kg, 8)に経口投与を行なつた。

対照として、化合物④のリン酸バッファ溶液

- 15 -

フアー溶液に溶解あるいは懸濁し、投与することができるが、その他に、セファロsporin系抗生物質に対してシヨ糖脂肪酸エステルを粉末状で混合し、湿式製粒法または乾式製粒法で顆粒を製造するか、粉末のままカプセルに充填しカプセル剤とするか、または適当な賦形剤を添加後打錠し、錠剤とすることもできる。さらに、CMC(カルボキシメチルセルロース)の懸濁溶液としても投与することができる等、いかなる投与形態においても優れた吸収促進効果が認められる。

シヨ糖脂肪酸エステル他に種々の添加物を加えて経口投与してもかまわないが、セファロsporinとシヨ糖脂肪酸エステルの単独の組成において効果は充分認められる。

経口吸収の程度をみるものとして、尿中排泄率の測定を行なつた。

動物種は、ウイスター系ラット、ビーグル犬、カニクイザルで行ない、尿中排泄率の測定は、経口投与後24時間にわたり尿採取し、尿中の薬物の量は、バイオアッセイ法および高速液体クロマ

- 12 -

にシヨ糖脂肪酸エステルを添加せず、ビーグル犬に経口投与を行なつた。

#### 尿中排泄率(%)

化合物④	20 mg/kg	56%
シヨ糖脂肪酸エステル	10 mg/kg	
化合物④	20 mg/kg	19%

#### 実施例2

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[5-(2-アミノ-2-カルボキシ)エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル]-8-セフェム-4-カルボン酸(以下、化合物⑤という)40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(HLB 15)20mg/kgに相当する量(パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル70%、ジ・トリエステル30%)をリン酸バッファ溶液に混合したものをビーグル犬(10kg, 8)に経口投与を行なつた。さらに、同様の試験操作によつて、化合物⑤をリン酸バッファ溶液として、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のもの、

- 14 -

およびシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずに、ビーグル犬に経口投与を行なつた。

## 尿中排泄率(%)

(I) 化合物 ⑧	40 mg/kg	尿中回収率(%)
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB15)	20 mg/kg	5.4%
(パルミチン酸70%, ステアリン酸30%, モノエステル70%, ジ・トリエステル30%)		
(II) 化合物 ⑨	40 mg/kg	4.1%
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB19)	20 mg/kg	
(ステアリン酸70%, パルミチン酸30%, モノエステル95%, ジ・トリエステル5%)		
(III) 化合物 ⑩	40 mg/kg	2.9%
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB11)	20 mg/kg	
(ステアリン酸70%, パルミチン酸30%, モノエステル50%, ジ・トリエステル50%)		
(IV) 化合物 ⑪	40 mg/kg	1.2%
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB5)	20 mg/kg	
(ステアリン酸70%, パルミチン酸30%, モノエステル35%, ジ・トリエステル65%)		
(V) 化合物 ⑫	40 mg/kg	1.1%

- 15 -

## 尿中排泄率(%)

(I) 化合物 ⑬	20 mg/kg	尿中回収率(%)
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB19)	15 mg/kg	4.2%
(ステアリン酸70%, パルミチン酸30%, モノエステル95%, ジ・トリエステル5%)		
(II) 化合物 ⑭	20 mg/kg	5.2%
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB11)	15 mg/kg	
(ステアリン酸70%, パルミチン酸30%, モノエステル50%, ジ・トリエステル50%)		
(III) 化合物 ⑮	20 mg/kg	1.9%
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB9)	15 mg/kg	
(ステアリン酸70%, パルミチン酸30%, モノエステル45%, ジ・トリエステル55%)		
(IV) 化合物 ⑯	20 mg/kg	1.6%

## 実施例4

セフアトリアキソン 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB16) (結合脂肪酸はステアリン酸約95%、パルミチン酸約5%であり、エステル組成はモノエステル67%、ジ・トリエステル33%の組成比を有するもの) 5 mg/kgに相当す

- 17 -

## 実施例5

7β-[(2)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[(2-アミノ-2-カルボキシ)エチルイミダゾール-2-イル-チオメチル]-3-セフエム-4-カルボン酸(以下、化合物⑰という) 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB19) 15 mg/kgに相当する量(パルミチン酸約30%、ステアリン酸約70%、モノエステル95%、ジ・トリエステル5%)をカルボキシメチルセルロースの5%水溶液に混合したものを、ビーグル犬(約10kg, 8)に経口投与を行なつた。対照として、化合物⑰をカルボキシメチルセルロースの5%水溶液に懸濁して、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにビーグル犬(10kg, 8)に経口投与を行なつた。

さらに、同様の実験操作により、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のもの、およびシヨ糖脂肪酸エステルを添加しない系でビーグル犬に経口投与を行なつた。

- 16 -

る量をリン酸バッファー(pH7)水に懸濁もしくは溶解したものを、ウイスター系ラット(7週令, 8)に経口投与を行なつた。対照として、セフアトリアキシンの同量をリン酸バッファー水溶液として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

## セフアトリアキシンの尿中排泄率(%)

(I) セフアトリアキソン	20 mg/kg	1.6%
シヨ糖脂肪酸エステル	5 mg/kg	
(II) セフアトリアキソン	20 mg/kg	0.6%

## 実施例5

セフオタキシムナトリウム塩 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB11) (結合脂肪酸はステアリン酸約70%、パルミチン酸約30%であり、エステル組成はモノエステル約70%、ジ・トリエステル約30%の組成比を有するもの) 10 mg/kgに相当する量を水に混合したものをカニクイザル(4kg, 8)に経口投与を行なつた。対照として、セフオタキシムナトリウムの同量を水溶

- 18 -

液として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずニカニクイザルに経口投与した。

さらに、同様の実験操作により、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のもの、およびシヨ糖脂肪酸エステルを添加しないものについてカニクイザルに経口投与を行なつた。

#### 尿中排泄率 (%)

		尿中回収率(%)
(I)	セフオタキシムナトリウム塩 20 mg/kg	8 %
	シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 11) 10 mg/kg	
	(ステアリン酸50%、パルミチン酸50% モノエステル70%、ジ・トリエステル30%)	
(II)	セフオタキシムナトリウム塩 20 mg/kg	13 %
	シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 15) 10 mg/kg	
	(ステアリン酸50%、パルミチン酸70% モノエステル70%、ジ・トリエステル30%)	
(III)	セフオタキシムナトリウム塩 20 mg/kg	0.6 %
	シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 2~3) 10 mg/kg	
	(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル25%、ジ・トリエステル75%)	
(IV)	セフオタキシムナトリウム塩 20 mg/kg	0.3 %

- 19 -

(I) セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg	0.7 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 5)	20 mg/kg	
(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル35%、ジ・トリエステル65%)		
(II) セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg	0.5 %

#### 実施例 7

セフアマンドール 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 15) (結合脂肪酸はオレイン酸約70%、モノエステル約70%、ジ・トリエステル約30%の組成比を有するもの) 100 mg/kg に相当する量をリン酸バッファー溶液 (pH 7) に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット (7週令, 8) に経口投与した。対照として、セフアマンドールの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずニラットに経口投与した。

#### セフアマンドールの尿中排泄率 (%)

セフアマンドール	40 mg/kg	20 %
シヨ糖脂肪酸エステル	100 mg/kg	
セフアマンドール	40 mg/kg	3 %

- 21 -

#### 実施例 6

セフチゾキシムナトリウム塩 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 11) (結合脂肪酸はステアリン酸約70%、パルミチン酸約30%であり、エステル組成はモノエステル50%、ジ・トリエステル50%の組成比を有するもの) 20 mg/kg に相当する量を水に混合したものをウイスター系ラット (7週令, 8) に経口投与を行なつた。対照として、セフチゾキシムナトリウム塩の同量を水溶液として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずニラットに経口投与した。

さらに、同様の実験操作によつて、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のもの、およびシヨ糖脂肪酸エステルを添加しないでラットに経口投与を行なつた。

#### 尿中排泄率 (%)

		尿中回収率(%)
(I) セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg	10 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 11)	20 mg/kg	
(ステアリン酸70%, パルミチン酸30%, モノエステル50%, ジ・トリエステル50%)		

- 20 -

#### 実施例 8

7-[D-(-)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオ]メチル)-3-セフェム-4-カルボン酸 (以下、化合物⑩という) を 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 19) (結合脂肪酸はステアリン酸30%、パルミチン酸70%、エステル組成はモノエステル95%、ジ・トリエステル5%) 10 mg/kg に相当する量をカルボキシメチルセルロースの5%水溶液に懸濁したものを、ウイスター系ラット (7週令, 8) に経口投与した。

対照として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加しない上記セフアロスポリン (化合物⑩) の同量をラットに経口投与した。

#### 尿中排泄率 (%)

化合物⑩	40 mg/kg	19 %
シヨ糖脂肪酸エステル	10 mg/kg	
化合物⑩	40 mg/kg	3 %

また、まづたく同様に 7-[D-(-)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール

- 22 -

ル-2-イル)チオ]メチル}-3-セフェム-4-カルボン酸(化合物④)の4位カルボンのビバロイルオキシメチルエステル体を化合物④換算で40mg/kgに相当する量と、シヨ糖脂脂肪酸エステル10mg/kgに相当する量を含むカルボキシメチルセルロースの5%水溶液、シヨ糖脂脂肪酸エステルを含有しないカルボキシメチルセルロースの5%水溶液を経口投与した。

#### 尿中排泄率 (%)

化合物④のビバロイルオキシメチルエステル40mg/kg) 35%  
シヨ糖脂脂肪酸エステル 10mg/kg  
化合物④のビバロイルオキシメチルエステル40mg/kg 10%

#### 実施例9

7β-[(2)-(2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド)-3-[5-(2-アミノ-2-カルボキシ)エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル]-3-セフェム-4-カルボン酸(化合物④)]を重量比で2、シヨ糖脂脂肪酸エステル(HLB19)(結合脂肪酸はステアリン酸70%、パルミチン酸30%、エ

- 23 -

ステル組成はモノエステル95%、ジ・トリエステル5%)を0.4、さらに乳糖、コーンスターチデンプン等を各々0.2, 0.2, 0.1入れ、HP-558(信越化学)を結合剤として、湿式造粒により顆粒を製造する。ここで得られた顆粒を、カニタイザル(3kg, 8)に10mg/kgになるように経口投与を行なった。

次に、まったく同様の方法により、アモキシシリン、セファゾリン、セフトリヤシム、セフメノキシム、セファマンドール、セファトリアキソンについても行なった。

各々対照として、シヨ糖脂脂肪酸エステルを含有しない顆粒についてもカニタイザルに経口投与を行なった。

- 24 -

#### 各々の薬剤の尿中回収率 (%)

	シヨ糖脂脂肪酸 エステル添加	シヨ糖脂脂肪酸 エステル無添加
アモキシシリン (比較例)	5.4%	4.7%
セファゾリン	8%	5%
セフトリヤシム	1.5%	0.8%
セフメノキシム	1.3%	0.3%
セファマンドール	1.1%	3%
セファトリアキソン	2.6%	0.8%
化合物④	3.2%	1.6%

#### 実施例10

セファゾリンナトリウム塩40mg/kg、シヨ糖脂脂肪酸エステル(HLB15)(結合脂肪酸はステアリン酸約50%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル約70%、ジ・トリエステル30%の組成比を有するもの)15mg/kgに相当する量を水に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令, 8)に経口投与を行なった。対照として、セファゾリンナトリウム塩の同量をシヨ糖脂脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口

- 25 -

投与した。

#### セファゾリンの尿中排泄率 (%)

セファゾリンナトリウム	40mg/kg)	9%
シヨ糖脂脂肪酸エステル	15mg/kg)	
セファゾリンナトリウム	40mg/kg	6%

#### 実施例11

セフオキシチン40mg/kg、シヨ糖脂脂肪酸エステル(HLB11)20mg/kg(結合脂肪酸はステアリン酸約70%、パルミチン酸約30%で、モノエステル約50%、ジ・トリエステル約50%の組成比を有するもの)に相当する量をリン酸バッファー溶液(pH7)に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット(7週令, 8)に経口投与した。対照として、セフオキシチンの同量をシヨ糖脂脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率は、実施例1と同様の方法により測定を行なった。

- 26 -



## セフォキシチンの尿中排泄率 (例)

セフォキシチン	40 mg/kg	)	10%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
セフォキシチン	40 mg/kg		1%

## 実施例 12

セフォチアムナトリウム塩 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 15) (結合脂肪酸はラウリン酸約 50%、モノエステル 70%、ジ・トリエステル 30% 組成比のもの) 20 mg/kg に相当する量をカプセルに充填し、ビーグル犬 (約 10 kg) に経口投与を行なった。対照として、セフォチアムナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずカプセルに充填し、ウイスター系ラットに経口投与した。

尿中回収率の測定方法は、実施例 1 と同様の方法によつて行なった。

## セフォチアムの尿中排泄率 (例)

セフォチアムナトリウム	40 mg/kg	)	11%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
セフォチアムナトリウム	40 mg/kg		0.6%

- 27 -

## セフメノキシムの尿中排泄率 (例)

セフメノキシムの 4 位カルボキシル基のアセトキシメチルエステル化合物	30 mg/kg	)	26%
シヨ糖脂肪酸エステル	50 mg/kg		
セフメノキシムの 4 位カルボキシル基のアセトキシメチルエステル化合物	30 mg/kg		9%

## 比較例

アモキシシリン 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル 5 mg/kg に相当する量をリン酸バッファー (pH 7) 溶液に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラットに経口投与した。シヨ糖脂肪酸エステルは、HLB が各々 19, 15, 11, 7, 5, 2 のものについて行なった。

## シヨ糖脂肪酸エステルの HLB

19	30%
15	29%
11	36%
7	38%
5	42%
2	48%
無添加	42%

- 29 -

さらに、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のものについて同様に行なった。

## 尿中排泄率 (例)

セフォチアムナトリウム	40 mg/kg	)	15%
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 19)	20 mg/kg		
(ステアリン酸 70%、パルミチン酸 30% モノエステル 95%、ジ・トリエステル 5%)			

## 実施例 13

セフメノキシムの 4 位カルボキシル基をアセトキシメチルエステル化した化合物 30 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 15) (結合脂肪酸はステアリン酸約 30%、パルミチン酸約 70%、モノエステル 70%、ジ・トリエステル 30%) 50 mg/kg に相当する量をカルボキシメチルセルロースの 5% 水溶液に懸濁し、ビーグル犬 (約 10 kg, 8) に経口投与を行なった。対照として、セフメノキシムの 4 位カルボキシル基をアセトキシメチルエステル化した化合物の同量を、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカルボキシメチルセルロースの水溶液として投与した。

- 28 -

以上の実験例にみられるように、各 HLB 2 ~ 19 では HLB 15, 19 で、吸収率が低下し、無添加より悪い結果を与えている。

## (備考) シヨ糖脂肪酸エステルの各 HLB での組成比

HLB 19:	ステアリン酸 70%、パルミチン酸 30% モノエステル 95%、ジ・トリエステル 5%
HLB 15:	ステアリン酸 30%、パルミチン酸 70% モノエステル 70%、ジ・トリエステル 30%
HLB 11:	ステアリン酸 70%、パルミチン酸 30% モノエステル 50%、ジ・トリエステル 50%
HLB 7:	ステアリン酸 70%、パルミチン酸 30% モノエステル 40%、ジ・トリエステル 60%
HLB 5:	ステアリン酸 70%、パルミチン酸 30% モノエステル 35%、ジ・トリエステル 65%
HLB 2:	ステアリン酸 70%、パルミチン酸 30% モノエステル 25%、ジ・トリエステル 75%

代理人 清水



- 30 -